



# SynbiOFF®

Cepas do gênero *Lactobacillus*  
inativadas por tratamento térmico

Efeito “prebiótico” que promove  
crescimento da microbiota residente

Melhora da resposta imunológica  
através da modulação das respostas  
inflamatórias

A microbiota humana integra um extenso número de processos fisiológicos e metabólicos essenciais à homeostase do organismo. A variação na diversidade desta população de microrganismos pode estar associada ao desenvolvimento de algumas condições patológicas. Esse entendimento pode ser traduzido em estratégias terapêuticas importantes que influenciam direta ou indiretamente a composição e funcionalidade da microbiota humana, como por exemplo, a intervenção com prebióticos e probióticos.

Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Atualmente, um extenso conjunto de evidências demonstra os efeitos benéficos e seguros da suplementação com determinadas cepas probióticas, especialmente dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, em diferentes ecossistemas humanos, como o intestinal, vaginal e da pele.<sup>1</sup>

No entanto, algumas populações demandam particular atenção ao consumo de probióticos, especialmente indivíduos imunocomprometidos ou com outras patologias subjacentes e pacientes pediátricos e neonatos, nos quais os riscos potenciais associados ao consumo de microrganismos vivos podem ser particularmente relevantes. Com isso, microrganismos inativados e não viáveis tem despertado interesse como opção terapêutica na

prevenção e tratamento de uma variedade de doenças, não só em grupos de pacientes específicos, mas também como abordagem complementar, dados os efeitos fisiológicos, perfil de segurança e características farmacêuticas.<sup>2</sup>

## ■ O QUE É SynbiOFF®?

A linha SynbiOFF® é composta pelas cepas de microrganismos do gênero *Lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus rhamnosus*) obtidas a partir de um processo de tratamento térmico denominado tindalização. Esse método de esterilização por calor úmido, semelhante à pasteurização, promove a inativação destes microrganismos sem afetar a integridade de suas membranas celulares.

**SynbiOFF® LA**

*Lactobacillus acidophilus*  
(LA001/PBS066-DSM24936/LMG P-29512)

**SynbiOFF® LC**

*Lactobacillus casei*  
(LC010-DSM 25569)

**SynbiOFF® LP**

*Lactobacillus plantarum*  
(LP080/PBS067-DSM 24937)

**SynbiOFF® LRh**

*Lactobacillus rhamnosus*  
(LRH020-DSM 25568/LMG P-29513)

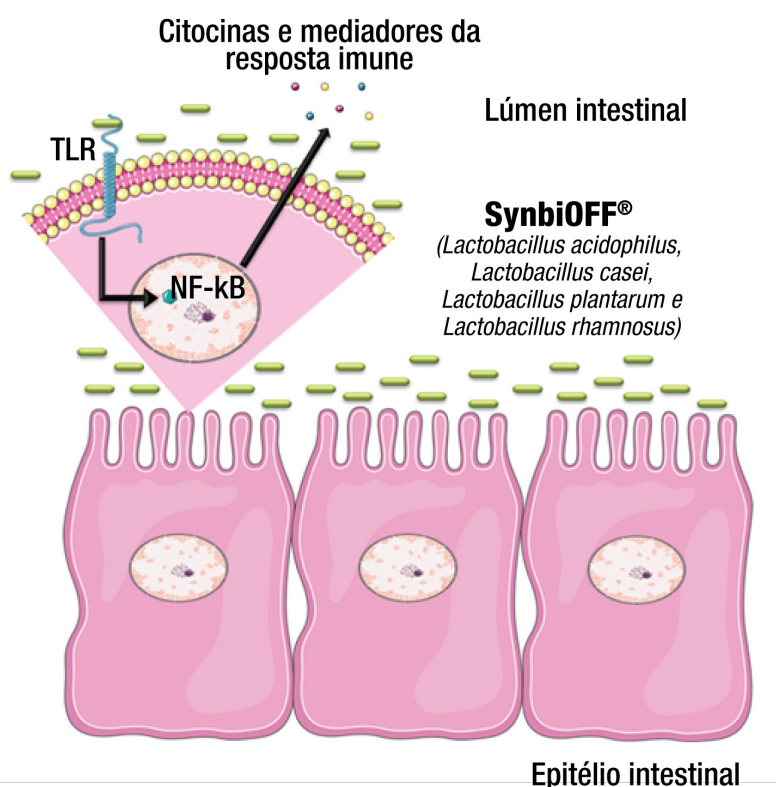
## MECANISMO DE AÇÃO

As cepas de **SynbiOFF®** atuam por 3 mecanismos principais:

**1) MIMETISMO MOLECULAR E EXCLUSÃO COMPETITIVA:** com a integridade da membrana celular preservada mesmo após o tratamento térmico e inativação, as cepas de **SynbiOFF®** aderem às microvilosidades do epitélio intestinal, inibindo a colonização e proliferação por patógenos;

**2) EFEITO PREBIÓTICO:** **SynbiOFF®** restaura a homeostase da microbiota residente e promove o crescimento das espécies comensais, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*;

**3) IMUNOMODULAÇÃO:** as cepas de **SynbiOFF®** ativam a cascata de sinalização do sistema imune inato ao interagir com os receptores de reconhecimento de padrões (PPRs) – especialmente os receptores *toll-like* (TLR) - presentes na membrana de células epiteliais intestinais. Estes receptores reconhecem padrões moleculares associados a microrganismos (MAMP's), ativando vias de sinalização intracelular, incluindo a do fator de transcrição NF-κB e induzindo a expressão de mediadores do processo inflamatório importantes para a resposta imune.<sup>3,4,5,6</sup>



**FIGURA 1** – A interação entre as cepas de *Lactobacillus* tinalizadas de **SynbiOFF®** com receptores *toll like* (TLR) presentes na membrana das células epiteliais intestinais desencadeia a ativação de uma cascata de sinalização intracelular que culmina no recrutamento do fator de transcrição NF-κB (fator nuclear kappa B), de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e fatores de resposta ao interferon (IRFs), promovendo o aumento dos níveis de interleucinas e outros mediadores químicos relacionados à resposta inflamatória eficaz e coordenada. Adaptado de [www.smart.servier.com](http://www.smart.servier.com), 2019.

## EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

### MODULAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

A liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios importantes para a resposta imune estão intimamente relacionados à ativação dos TRL e diferenciação de células T auxiliares, conduzindo o processo inflamatório. Esta diferenciação de células T auxiliares (Th) em células Th1 ou Th2 altera o perfil de liberação das citocinas de forma a gerar uma resposta para tolerar ou eliminar o microrganismo, dependendo do seu reconhecimento como comensal ou patogênico. Quando a atividade dos receptores TRL encontra-

se desregulada, pode desencadear doenças inflamatórias intestinais, por exemplo. Além disso, fatores que prejudicam a integridade do epitélio intestinal favorecem a passagem de microrganismos e/ou produtos bacterianos para a circulação sanguínea e a ativação de TLR expressos em outras populações celulares, incluindo células imunes, adipócitos e hepatócitos, resultando em alterações metabólicas e instalação de um quadro inflamatório sistêmico.<sup>3,4,5,7</sup>

Evidências científicas apontam que a colonização do intestino humano por bactérias do gênero *Lactobacillus* está relacionada

a diversos efeitos benéficos no organismo, que podem ser atribuídos à capacidade desses microrganismos de modular a produção de citocinas pró-inflamatórias através da interação com receptores TLR. Diversos estudos vêm demonstrando que independente se viáveis ou inativados através de tinalização, os *Lactobacillus* das espécies *acidophilus*, *casei*, *plantarum* e *rhamnosus*, estão entre as cepas com maior potencial de ativar respostas imunes no organismo hospedeiro, promovendo o aumento dos níveis de interferon-beta (IFN- $\beta$ ), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12), bem como aumento da expressão de genes relacionados à resposta inflamatória eficaz e coordenada. Além disso, alguns estudos demonstraram que essas bactérias estimulam a secreção de imunoglobulina IgA e a produção de moléculas antimicrobianas (bacteriocinas), capazes de inibir o crescimento de alguns patógenos intestinais.<sup>8,9,10,11,12,13,14</sup>

## ■ TRANSTORNOS FUNCIONAIS DO INTESTINO

O efeito da suplementação com *Lactobacillus acidophilus* submetidos ao processo de tinalização foi investigado em 137 pacientes adultos com diarreia crônica através de um estudo multicêntrico e randomizado. Foi observado que o tratamento por via oral durante 4 semanas, com 2 cápsulas contendo *Lactobacillus* (5 bilhões de células) duas vezes ao dia, reduziu a frequência de evacuações e os sintomas clínicos como dor e distensão abdominal, melhorando a consistências das fezes. De maneira semelhante, já foi demonstrado que a suplementação com *Lactobacillus acidophilus* inativados acarreta em benefícios clinicamente significativos no tratamento de diarreia em bebês e crianças.<sup>15,16,17</sup>

Adicionalmente, um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo selecionou 104 indivíduos adultos com constipação intestinal (52 indivíduos por grupo) e avaliou o efeito da suplementação por via oral com *Lactobacillus casei* tinalizados (cápsulas contendo 50 bilhões de células, administradas uma vez ao dia, durante 2 semanas) ou placebo. Ao final do período de avaliação, os indivíduos que receberam *Lactobacillus casei* tinalizados apresentaram um aumento na frequência de evacuação e do volume fecal, demonstrando o efeito benéfico na regulação do trânsito intestinal.<sup>18</sup>

## ■ DERMATITE ATÓPICA

Os efeitos benéficos associados à suplementação por via oral com cepas probióticas viáveis ou inativadas não se restringem ao trato gastrointestinal, sendo observados também em tecidos distantes, incluindo a pele. Sendo assim, as propriedades anti-inflamatórias desses microrganismos tem sido explorado no tratamento de doenças inflamatórias e/ou autoimunes que atingem esse tecido.<sup>19,20</sup>

Um número crescente de evidências demonstra que a interação entre a sinalização hormonal, neuronal e inflamatória tem um grande impacto sobre a saúde da pele, sendo o estresse psicológico um dos principais fatores capazes de alterar a sua fisiologia devido ao desenvolvimento de respostas pró-inflamatórias crônicas e inadequadas e, por fim, apoptose dos queratinócitos. Dentre essas condições, a dermatite atópica, caracterizada por eritema, coceira e ressecamento cutâneo, é desencadeada por fatores genéticos e ambientais que resultam em degranulação excessiva de mastócitos e resposta alérgica mediada por Th2.<sup>19,20</sup> Uma vez que estudos pré-clínicos já demonstraram que a suplementação com *Lactobacillus plantarum* impede a diferenciação de linfócitos Th2, aumenta a expressão de fatores imunomoduladores e atenua marcadores específicos de inflamação (como IL-4, IL-17 e IFN- $\gamma$ ), o potencial benéfico da suplementação com *Lactobacillus plantarum* tinalizados foi investigado em 18 adultos (idade entre 18 e 77 anos) diagnosticados com dermatite atópica leve a moderada. Para tanto, os indivíduos consumiram um suco cítrico fermentado contendo *Lactobacillus plantarum* tinalizados (aproximadamente 60 bilhões de células em 100 ml) diariamente após o café da manhã, ao longo de 8 semanas. Os voluntários foram submetidos à avaliação dos sintomas relacionados à dermatite atópica, alterações das emoções e níveis sanguíneos de marcadores inflamatórios antes ou após 8 semanas do início do tratamento, bem como 8 semanas após o término da suplementação. Os resultados obtidos nesse estudo apontaram uma melhora geral do quadro clínico dos indivíduos após suplementação por via oral com suco cítrico fermentado contendo *Lactobacillus plantarum* tinalizados, bem como uma redução significativa dos níveis séricos de proteína catiônica eosinofílica e imunoglobulina E, indicando que a suplementação com tais microrganismos inativados tem efeitos benéficos nos sintomas comumente observados em pacientes dermatite atópica.<sup>21</sup>

## ■ SÍNDROME METABÓLICA

Na obesidade, o aumento da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo resulta em um quadro inflamatório crônico que contribui para o desenvolvimento de diversos distúrbios metabólicos, incluindo resistência à insulina, diabetes, hepatopatias, doenças cardiovasculares e dislipidemias. Estudos recentes em modelos animais indicam que a suplementação por via oral com *Lactobacillus plantarum* é capaz de modificar a microbiota intestinal e normalizar o metabolismo e os níveis séricos de lipídios. Nesse contexto, o impacto da suplementação diária com 50 mg de *Lactobacillus plantarum* tinalizados no metabolismo lipídico foi investigado em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado com 100 indivíduos adultos com sobrepeso durante 12 semanas. Amostras de sangue foram coletados a

cada 4 semanas para avaliação de biomarcadores relacionados ao metabolismo lipídico e mediadores inflamatórios. Nos indivíduos que receberam a suplementação com *Lactobacillus plantarum* tindalizados foi observada uma redução significativa nos níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol, contagem de leucócitos, proteína C-reativa e das enzimas hepáticas aspartato e alanina aminotransferase. Assim, esses resultados sugerem que a ingestão diária de *Lactobacillus plantarum* tindalizados melhora o perfil lipídico de indivíduos com sobrepeso e pode ser útil no tratamento do quadro inflamatório crônico associado à obesidade.<sup>22</sup>

## ■ INFECÇÃO URINÁRIA DE REPETIÇÃO

As infecções urinárias são condições clínicas comuns em mulheres, e que por vezes, tornam necessária a utilização de antibioticoterapia para manejo dos sintomas. Entretanto, o uso recorrente de fármacos antibióticos pode favorecer a seleção de organismos resistentes, bem como eliminar

bactérias comensais benéficas encontradas na microbiota humana. Um estudo clínico avaliou, em 42 mulheres com infecções urinárias recorrentes, o impacto da suplementação por via oral com *Lactobacillus rhamnosus* tindalizados (1 bilhão de células) administrado 3 vezes ao dia durante 20 dias, associado com cranberry e vitamina C. As pacientes foram aconselhadas a interromper a suplementação por 10 dias e repetir este ciclo completo mais três vezes. Três e seis meses após o tratamento foram realizadas entrevistas para avaliação de sintomas relacionados a infecções urinárias (incluindo disúria, sensibilidade e dor na bexiga, urgência, frequência e incontinência urinária) e realização de exames de urina. Uma vez que foi relatada a melhora significativa dos sintomas e a ausência de crescimento de microrganismos patogênicos nas análises laboratoriais, os resultados obtidos através desse estudo demonstraram que a suplementação com *Lactobacillus rhamnosus* tindalizados é um adjuvante terapêutico interessante para prevenção da recorrência de infecções urinárias em mulheres.<sup>23</sup>

## INFORMAÇÕES ADICIONAIS

### SUGESTÃO POSOLÓGICA:

**USO ORAL:** : 50 a 100 mg\*

*\*equivalente a aproximadamente 5 a 10 BLH de células inativas. Deve ser calculado conforme informação disponível no certificado de análises.*

### SUGESTÕES DE FORMAS FARMACÊUTICAS E EXCIPIENTES

**CÁPSULAS:** *celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio.*

**SACHÊS:** *maltodextrina e amido de milho.*

## LITERATURAS CONSULTADAS

- Martín R, Langella P. Emerging health concepts in the probiotics field: Streamlining the definitions. *Front Microbiol.* 2019;10(MAY). doi:10.3389/fmicb.2019.01047
- Piqué N, Berlanga M, Miñana-Galbis D. Health benefits of heat-killed (Tyndallized) probiotics: An overview. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):1-30. doi:10.3390/ijms20102534
- Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(7):499-511. doi:10.1038/nri1391
- Yiu JHC, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. *J Mol Med.* 2017;95(1):13-20. doi:10.1007/s00109-016-1474-4
- Hennezel E, Abubucker S, Murphy LO, Cullen TW. Total Lipopolysaccharide from the. *MBio.* 2017;2(6):1-12.
- Oriá RB, Brito GA de C, Ribeiro R de A, et al. Bases da Resposta Inflamatória do Trato Gastrointestinal. *Sist Dig Integr Básico-Clínica.* 2016;763-808. doi:10.5151/9788580391893-29
- Shukla R, Ghoshal U, Ranjan P, Ghoshal UC. Expression of toll-like receptors, pro-, and antiinflammatory cytokines in relation to gut microbiota in irritable bowel syndrome: The evidence for its micro-organic basis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(4):628-642. doi:10.5056/jnm18130
- Rocha-Ramírez LM, Pérez-Solano RA, Castañón-Alonso SL, et al. Probiotic Lactobacillus Strains Stimulate the Inflammatory Response and Activate Human Macrophages. *J Immunol Res.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/4607491
- Thakur BK, Saha P, Banik G, et al. Live and heat-killed probiotic Lactobacillus casei Lbs2 protects from experimental colitis through Toll-like receptor 2-dependent induction of T-regulatory response. *Int Immunopharmacol.* 2016;36:39-50. doi:10.1016/j.intimp.2016.03.033
- Tada A, Zelaya H, Clua P, et al. Immunobiotic Lactobacillus strains reduce small intestinal injury induced by intraepithelial lymphocytes after Toll-like receptor 3 activation. *Inflamm Res.* 2016;65(10):771-783. doi:10.1007/s00011-016-0957-7
- Lépine A, de Vos P. Synbiotic Effects of the Dietary Fiber Long-Chain Inulin and Probiotic Lactobacillus acidophilus W37 Can be Caused by Direct, Synergistic Stimulation of Immune Toll-Like Receptors and Dendritic Cells. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(15):1-9. doi:10.1002/mnfr.201800251
- Kawano M, Miyoshi M, Miyazaki T. Lactobacillus helveticus SBT2171 induces A20 expression via toll-like receptor 2 signaling and inhibits the lipopolysaccharide-induced activation of nuclear factor-kappa B and mitogen-activated protein kinases in peritoneal macrophages. *Front Immunol.* 2019;10(APR). doi:10.3389/fimmu.2019.00845
- Jeong M, Kim JH, Yang H, et al. Heat-Killed Lactobacillus plantarum KCTC 13314BP Enhances Phagocytic Activity and Immunomodulatory Effects Via Activation of MAPK and STAT3 Pathways. *J Microbiol Biotechnol.* 2019;29(8):1248-1254. doi:10.4014/jmb.1905.05066
- Jia H, Ren S, Wang X. Heat-killed probiotic regulates the body's regulatory immunity to attenuate subsequent experimental autoimmune arthritis. *Immunol Lett.* 2019;216:89-96. doi:10.1016/j.imlet.2019.10.009
- Xiao SD, Zhang DZ, Lu H, et al. Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Heat-Killed Lactobacillus acidophilus LB in Patients with Chronic Diarrhea. *Adv Ther.* 2003;20(5):253-260. doi:10.1007/BF02849854
- Moal VL Le, Sarrazin-Davila LE, Servin AL. An experimental study and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of Lactobacillus acidophilus strain LB against nonrotavirus diarrhea. *Pediatrics.* 2007;120(4). doi:10.1542/peds.2006-2930
- Simakachorn N, Pichaiapat V, Rithipornpaisarn P, Kongkaew C, Tongpradit P, Varavithya W. Clinical evaluation of the addition of lyophilized, heat-killed Lactobacillus acidophilus LB to oral rehydration therapy in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(1):68-72.
- Saito Y, Mihara T, Oki M, Kumagai T. Effects of heat-killed Lactobacillus casei subsp. casei 327 intake on defecation in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Biosci Microbiota, Food Heal.* 2018;37(3):59-65.
- Kioui DE, Karapetsas A, Karolidou K, Panayiotidis MI, Pappa A, Galanis A. Probiotics in extraintestinal diseases: Current trends and new directions. *Nutrients.* 2019;11(4):1-26. doi:10.3390/nu11040788
- Jeong JH, Lee CY, Chung DK. Probiotic Lactic Acid Bacteria and Skin Health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(14):2331-2337. doi:10.1080/10408398.2013.834874
- HARIMA-MIZUSAWA N, KAMACHI K, KANO M, et al. Beneficial effects of citrus juice fermented with Lactobacillus plantarum YIT 0132 on atopic dermatitis: results of daily intake by adult patients in two open trials. *Biosci Microbiota, Food Heal.* 2016;35(1):29-39. doi:10.12938/bmfh.2015-010
- Tanaka Y, Hirose Y, Yamamoto Y, Yoshikai Y, Murosaki S. Daily intake of heat-killed Lactobacillus plantarum L-137 improves inflammation and lipid metabolism in overweight healthy adults: a randomized-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2019. doi:10.1007/s00394-019-02112-3
- Montorsi F, Gandaglia G, Salonia A, Briganti A, Mirone V. Effectiveness of a Combination of Cranberries, Lactobacillus rhamnosus, and Vitamin C for the Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Results of a Pilot Study. *Eur Urol.* 2016;70(6):912-915. doi:10.1016/j.eururo.2016.05.042



**Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica ou de profissional da saúde.**

**Informativo destinado a profissionais da saúde.**

SynbiOFF® is a trademark of ROELMI HPC.